

СЕКЦІЯ 4. БІОХІМІЯ, МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ ТА БІОТЕХНОЛОГІЯ

УДК 615.281.9:616.36:577.151.6

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ЕТАМБУТОЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**С. І. Анісімова¹, Г. М. Шаяхметова², А. К. Вороніна³,
В. М. Коваленко⁴**

¹⁻⁴ Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», вул. Єжена Потьє, 14, Київ, 03680, Україна

Етамбутол належить до протитуберкульозних засобів (ПТЗ) другого ряду. Цей хіміотерапевтичний засіб виявляє бактеріостатичну дію щодо мікобактерій туберкульозу, зокрема, резистентних до інших протитуберкульозних препаратів [1]. Тому при лікуванні різних форм туберкульозу етамбутол застосовують у комбінації з іншими ПТЗ. Але за умов використання етамбутолу спостерігаються побічні ефекти, такі як алергічний висип та розлади з боку кишково-шлункового тракту. Крім того, в залежності від дози та тривалості лікування, етамбутол може призвести до ретробульбарного невриту зорового нерву, який може виникнути навіть за умов використання цього препарату у звичайних терапевтичних дозах [2]. Інколи використання етамбутолу веде до жовтяниці та тимчасових порушень з боку печінки [3]. Інформація стосовно механізмів впливу етамбутолу на печінку відсутня. Метою роботи було дослідження біохімічних показників, які характеризують стан печінки щурів за умов введення етамбутолу в терапевтичній дозі.

Дослідження проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар (*Rattus norvegicus*). Тварини були розподілені на 2 групи: перша – внутрішньошлункове введення 1%-вого крохмального гелю (контроль) у такому ж режимі, як досліджуваний препарат; друга – внутрішньошлункове введення етамбутолу у дозі 155 мг/кг маси тіла (терапевтична доза з урахуванням коефіцієнта видової чутливості) протягом 60 діб [4]. У сироватці крові на біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Японія) досліджували активність лужної фосфатази (ЛФ) та вміст загального білірубину, використовуючи біотести виробництва фірми “P. Z. Compau”, Польща. У гомогенаті печінки визначали вміст відновленого глутатіону [5]. Швидкість НАДФН-залежного перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у мікросомах печінки визначали за методом І. Д. Стальної та Т. Г. Гаришвілі [6]. У постмітохондріальній фракції печінки досліджували глутатіон-S-трансферазну активність [7]. Активність каталази в гомогенаті печінки визначали за методом

М. А. Королук та співавт. [8]. Білок визначали за методом О. Н. Lowry та співавт. [9].

Показано, що внутрішньошлункове введення щурам етамбутолу призводило до збільшення активності ЛФ в сироватці крові на 42 % порівняно з контролем. Одночасно, зареєстровано зростання вмісту загального білірубіну у 2,3 рази. Зростання рівня активності ЛФ та вмісту загального білірубіну в сироватці крові щурів свідчить про токсичний вплив етамбутолу на печінку [10].

Виявлені нами зміни біохімічних показників сироватки крові супроводжувались порушенням про-/антиоксидантного статусу печінки щурів. Відомо, що за умов нормального перебігу процесу життєдіяльності у клітині постійно присутнім є певний рівень ПОЛ, індукований утворенням активних форм кисню [10]. Підвищена продукція активних форм кисню та продуктів вільнорадикального окиснення призводить до активації процесів ПОЛ, що, в свою чергу, веде до пошкодження гепатоцитів [11]. Нами показано, що введення етамбутолу спричиняло активацію НАДФН-залежного ПОЛ в мікросомах печінки щурів у 1,4 раза порівняно з контролем.

Основну функцію захисту клітин за умов активації процесів ліпопероксидації виконує антиоксидантна система, порушення стабільності якої є одним з факторів активації прооксидантних реакцій в організмі. Провідну роль у захисті організму від оксидативного стресу відіграє каталаза, що розкладає перекис водню, який утворюється в процесі біологічного окислення на воду та молекулярний кисень [12]. За умов введення етамбутолу активність каталази в гомогенаті печінки щурів збільшувалась на 60 % порівняно з даним показником в контролі. При цьому, введення щурам етамбутолу призводило до збільшення вмісту відновленого глутатіону та активності глутатіон-S-трансферази в печінці щурів відповідно на 65 % і 28 % порівняно з контролем. Можна припустити, що зростання активності каталази і глутатіон-S-трансферази, а також рівня відновленого глутатіону у відповідь на введення етамбутолу може бути адаптивною реакцією на активацію ПОЛ, що узгоджується з даними літератури [13, 14, 15]. Активация оксидативних процесів супроводжувалась зниженням вмісту SH-груп білків печінки тварин дослідної групи порівняно з контролем у 1,4 раза. Як відомо, окиснення SH-груп білків є важливим фактором розвитку структурно-функціональних порушень та деструктивних змін гепатоцитів [16].

Таким чином, проведені дослідження показали наявність гепатотоксичної дії етамбутолу за умов його тривалого введення щурам, про що свідчать зміни відповідних критеріальних

показників сироватки крові. Гепатотоксичність етамбутолу на нашу думку може бути обумовлена його прооксидантною дією та порушенням показників антиоксидантної системи печінки. Отримані дані щодо гепатотоксичної дії етамбутолу в експерименті є важливими з точки зору розробки підходів щодо зниження його побічних ефектів за умов використання в комплексі з іншими ПТЗ.

Література

1. Dollery C. Therapeutic Drugs, 2-Volume Set, 2nd Edition / C. Dollery. – London: Churchill Livingstone, 1999. – 3184 p.
2. Leibold J. E. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose / J. E. Leibold // Ann. N Y Acad. Sci. – 1966. – Vol. 135, № 2. – P. 904–909.
3. Ethambutol [Електронний ресурс] / LiverTox. – 2013. – Режим доступу: <http://livertox.nlm.nih.gov/Ethambutol.htm>
4. Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers US. of Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CBER. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
5. Sedlak J. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R. Lindsay // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25, № 1. – P. 192–205.
6. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили; под ред. В. Н. Ореховича // Современные методы в биологии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
7. Habig W. H. Glutathione-S-Transferases / W. H. Habig, M. J. Pabst, W. B. Jakoby // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol. 249, № 22. – P. 7130–7139.
8. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
9. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.
10. Пентюк А. А. Поражение печени ксенобиотиками / А. А. Пентюк, Л. В. Мороз, О. В. Паламарчук // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 2. – С. 8–16.
11. Гріднєв О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднєв // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80–83.
12. Нагорная Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная,

«БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – 2014»: Збірник наукових праць V Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і студентів. – Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І.Франка, 2014. – С.265-266.

Н. А. Четверик // Журнал «Здоровье ребенка». – 2010. – №2 (23). – С. 17–26.

13. Толпыгина О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) / О. А. Толпыгина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (84), ч. 2. – С. 178–180.

14. Goyal M. Human catalase: looking for complete identity / M. Goyal, A. Basak // Protein & Cell. – 2010. – Vol. 1, № 10. – P. 888–897.

15. Tarantino G. Drug-induced liver injury: Is it somehow foreseeable? / G. Tarantino, M. N. Di Minno, D. Capone // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 23. – P. 2817–2833.

16. Total Thiols: Biomedical Importance And Their Alteration In Various Disorders / M. Prakash, M.S. Shetty, P. Tilak [et al.] // OJHAS. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 1–9.